

UNIVERSITÉ DE LYON

N° 5

Faculté de Médecine et de Pharmacie

---

# ACTION DU BROME

## SUR LA CAFÉINE

---

### THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT A L'UNIVERSITÉ DE LYON

(Section de Pharmacie)

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Le 5 décembre 1901

PAR

**Antoine ANDRÉ**

Né à Couzon (Rhône), le 18 septembre 1872



LYON

A. STORCK & C<sup>ie</sup>, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, Rue de la Méditerranée

—  
1901



# ACTION DU BROME

## SUR LA CAFÉINE

---

### THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT A L'UNIVERSITÉ DE LYON

(Section de Pharmacie)

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Le 5 décembre 1901

PAR

**Antoine ANDRÉ**

Né à Couzon (Rhône), le 18 septembre 1872



LYON

A. STORCK & C<sup>ie</sup>, IMPRIMEURS-ÉDITEURS

8, Rue de la Méditerranée

—  
1901

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| MM. LORTET . . . . . | DOYEN.    |
| LACASSAGNE . . . . . | ASSESEUR. |
| CROLAS . . . . .     | QUESTEUR. |

## Professeurs honoraires

MM. PAULET, CHAUVEAU.

## Professeurs

|                                                           | MM.                                            |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Cliniques médicales . . . . .                             | { LÉPINE.<br>BONDET.<br>BARD.<br>PONCET.<br>X. |
| Cliniques chirurgicales . . . . .                         | {                                              |
| Clinique obstétricale et Accouchements . . . . .          | FOCHIER.                                       |
| Clinique ophtalmologique . . . . .                        | GAYET.                                         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . . . . . | GAILLETON.                                     |
| Clinique des maladies mentales . . . . .                  | PIERRET.                                       |
| Clinique des maladies des enfants . . . . .               | WEILL.                                         |
| Physique médicale . . . . .                               | MONOYER.                                       |
| Chimie médicale et pharmaceutique . . . . .               | HUGOUNENQ.                                     |
| Chimie organique et Toxicologie . . . . .                 | CAZENEUVE.                                     |
| Matière médicale et Botanique . . . . .                   | FLORENCE.                                      |
| Parasitologie . . . . .                                   | LORTET.                                        |
| Anatomie . . . . .                                        | TESTUT.                                        |
| Anatomie générale et Histologie . . . . .                 | RENAUT.                                        |
| Physiologie . . . . .                                     | MORAT.                                         |
| Pathologie interne . . . . .                              | TEISSIER.                                      |
| Pathologie externe . . . . .                              | AUGAGNEUR.                                     |
| Pathologie et Thérapeutique générales . . . . .           | MAYET.                                         |
| Anatomie pathologique . . . . .                           | TRIPPIER.                                      |
| Médecine opératoire . . . . .                             | POLLOSSON (Maurice).                           |
| Médecine expérimentale et comparée . . . . .              | ARLOING.                                       |
| Médecine légale . . . . .                                 | LACASSAGNE.                                    |
| Hygiène . . . . .                                         | COURMONT (J.).                                 |
| Thérapeutique . . . . .                                   | SOULIER.                                       |
| Pharmacologie . . . . .                                   | CROLAS.                                        |

## Professeur adjoint

|                                            |               |
|--------------------------------------------|---------------|
| Clinique des maladies des femmes . . . . . | M. LAROYENNE. |
|--------------------------------------------|---------------|

## Chargés de cours complémentaires

|                                                      |                |        |
|------------------------------------------------------|----------------|--------|
| Maladies des voies urinaires . . . . .               | MM. CHANDELUX, | agrégé |
| Maladies des oreilles, du nez et du larynx . . . . . | LANNOIS,       | —      |
| Propédeutique médicale . . . . .                     | ROQUE,         | —      |
| Propédeutique chirurgicale . . . . .                 | GANGOLPHE,     | —      |
| Propédeutique de gynécologie . . . . .               | CONDAMIN,      | —      |
| Anatomie pathologique . . . . .                      | DEVIC,         | —      |
| Physiologie . . . . .                                | DOYON,         | —      |
| Accouchements . . . . .                              | FABRE,         | —      |
| Botanique . . . . .                                  | BEAUVISAGE.    | —      |

## Agrégés

| MM.        | MM.    | MM.            | MM.     |
|------------|--------|----------------|---------|
| BEAUVISAGE | VALLAS | NOVÉ-JOSSERAND | CHATIN  |
| ROUX       | SIRAUD | BERARD         | VILLARD |
| COLLET     | DURAND | SAMBUC         | TIXIER  |
| BOYER      | PIC    | BORDIER        | FABRE   |
| BARRAL     | PAVIOT | COURMONT (P.)  | REGAUD  |
| MOREAU     |        |                |         |

M. BEAUDUN, Secrétaire.

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. CROLAS, président ; FLORENCE, assesseur ;  
MM. SAMBUC, agrégé et CAUSSE, chargé de cours.

*La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.*

*A MON PÈRE ET A MA MÈRE*

*A MES FRÈRES*

*A MON PARRAIN ET A MES TANTES*

*A MON PRÉSIDENT DE THÈSE*

*Monsieur le Professeur CROLAS*

Professeur à la Faculté de médecine et de pharmacie de Lyon

*A MONSIEUR CAUSSE*

Chargé de cours à la Faculté de médecine et de pharmacie de Lyon

En écrivant les quelques lignes qui servent de préface à notre modeste travail, nous sommes saisi d'une émotion bien sincère guidée par les sentiments qui, en ce moment, nous envahissent tout entier. Ces sentiments partent du fond du cœur et expriment combien est grande la reconnaissance que nous avons à l'égard de nos Parents et à l'égard de nos Maîtres.

À l'égard de nos Parents, il est pour nous un devoir bien agréable à remplir aujourd'hui et qui consiste à les remercier affectueusement de leur dévouement et de leur bonté.

À l'égard de nos Maîtres de l'Université, c'est une grande joie pour nous de pouvoir leur dire toute l'étendue de notre gratitude.

Nous tenons à remercier tout spécialement M. le Professeur Crolas des bons conseils qu'il nous a toujours prodigués avec amabilité. Aussi ces quelques lignes ne suffisent pas à exprimer toute notre reconnaissance envers cet excellent Maître qui a bien voulu présider notre thèse.

Nous avons vécu une nouvelle année d'études aux côtés de M. H. Causse, chargé de cours à la Faculté.

Les soins tout spéciaux qu'il a mis à nous initier à la minutieuse exécution de l'analyse, ses savants conseils et ses nombreuses observations ont contribué puissamment à l'édification de notre travail. Nous l'en remercions vivement, gardant de lui un ineffaçable souvenir.

Durant toutes nos études. M. le Professeur Florence nous a accordé sa bienveillance et a daigné nous la continuer jusqu'à ce jour. C'est avec plaisir que nous le prions, ainsi que M. le Professeur agrégé Sambuc, d'agréer ici tous nos hommages.

En dehors de l'Université, il est deux Maîtres que nous n'avons pas oubliés :

M. Porteret, pharmacien en chef de l'Hôtel-Dieu, dont nous avons été l'interne pendant deux années, nous a prouvé à diverses reprises et dans maintes circonstances qu'il ne se désintéressait pas de ses élèves; qu'il reçoive l'expression de nos meilleurs sentiments.

Enfin, c'est sous l'habile et agréable direction de M. Chappelle, ancien président de la Société de Pharmacie de Lyon, que nous avons pris contact avec les préparations officinales et que nous avons acquis cette éducation toute spéciale, indispensable à nous faire aimer et estimer notre profession. L'élève d'alors, le collègue et ami d'aujourd'hui lui témoignent la même reconnaissance.

---

# ACTION DU BROME

## SUR LA CAFÉINE

---

Notre travail est divisé en trois parties :

La première partie est réservée aux travaux qui touchent directement ou indirectement aux composés qui nous intéressent ;

La seconde partie est consacrée à l'étude du bromhydrate de tribromocaféine et du bromhydrate de bibromocaféine ;

La troisième partie comprend les conclusions auxquelles nous a amené l'étude des composés bromés précédents.

---



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## PREMIÈRE PARTIE

---

L'action du brome sur la caféine a été étudiée par divers auteurs, dans des buts différents et par des méthodes qui, au fond, se ressemblent toutes. Ces méthodes consistent à faire agir sur la caféine le brome tantôt en solution aqueuse, tantôt en solution chloroformique et même alcaline. Mais il semble qu'aucun de ces auteurs dont nous signalons plus loin les travaux n'ait attaché une importance suffisante aux réactions secondaires qui détruisent les composés formés en les ramenant invariablement à la monobromocaféine ou bien donnent des produits en réalité plus bromés mais toujours amorphes, de couleur variable, ayant l'aspect de composés non définis.

En effet, les recherches de nos devanciers aussi bien que nos observations personnelles ont montré la grande instabilité des composés bromés de la caféine. La dessiccation, l'action de l'eau froide ou chaude, celle des alcalis jointe à celle des dissolvants neutres tels que alcool, acétone, pétrole léger, décolorent tous ces produits et les transforment plus ou moins rapidement, plus ou moins nettement en monobromocaféine.

C'est en mettant à profit l'ensemble des faits que nous venons de citer que nous nous sommes proposé de reprendre l'étude de l'action du brome sur la caféine en évitant avec soin toute réaction secondaire.

Nous avons observé que l'acide bromhydrique concentré réalisait précisément ces conditions en même temps qu'il régularisait la réaction. En opérant ainsi que nous le dirons plus loin, on obtient toujours un composé cristallisé en gros cristaux qui est, comme nous le montrerons, du bromhydrate de tribromocaféine et nous ajouterons que nous n'avons jamais pu introduire dans la molécule de caféine plus de brome qu'en contient ce dérivé parce que, étant insoluble, il se précipite et échappe ainsi à l'action ultérieure du métalloïde.

Avant de décrire nos recherches personnelles, nous mentionnerons brièvement les résultats obtenus jusqu'ici par les chimistes qui se sont occupés de la question.

Schultzen, en 1867, paraît être le premier qui ait fait agir le brome sur la caféine. Le procédé consistait à ajouter à la caféine en solution aqueuse une solution également aqueuse de brome aussi longtemps qu'il se produisait un précipité.

Schultzen obtint ainsi un corps amorphe de couleur

rouge-brique, qu'il n'a pas étudié mais il a constaté que si on le dissout dans l'eau et si on ajoute de l'ammoniaque à la solution, il se forme un précipité cristallin de monobromocaféine soluble dans l'eau bouillante.

Maly et Hinteregger qui ont établi nettement les relations qui existent entre la caféine et les dérivés xanthiques ont été conduits à s'occuper de l'action du brome sur la caféine. Les conclusions de leurs travaux sont les suivantes :

Une solution chloroformique de caféine additionnée de brome à froid donne un précipité orangé, amorphe et soluble dans l'eau. Sa composition est représentée par la formule  $C^8H^{10}Az^4O^2Br^2$ .

Si l'on fait agir sur la caféine en tubes scellés un mélange d'eau et de brome, les résultats varient avec les proportions de caféine et de brome mises en présence :

1° *Avec deux atomes de brome pour une molécule de caféine*, on obtient une monobromocaféine cristallisée en fines aiguilles blanches, peu solubles dans l'eau froide, plus solubles dans l'eau chaude. L'éther, le chloroforme et les acides forts la dissolvent aisément, l'oxyde d'argent ne l'altère pas ; la poudre de zinc régénère la caféine ;

2° *Avec trois atomes de brome pour une molécule de caféine*, il se produit, en plus de la monobromocaféine, de l'acide amalique et de la cholestrophane ;

3° *Avec quatre atomes de brome pour une molécule de caféine*, il se fait une petite quantité de méthylamine ;

4° *Enfin avec six atomes de brome pour une molécule de caféine*, on n'a plus trace de bromocaféine mais il se forme de grandes quantités de méthylamine.

En 1882, M. Em. Fischer, poursuivant ses études sur

la synthèse de la caféine a repris la préparation de la bromocaféine et modifié ainsi le procédé primitif de Schultzen.

On introduit peu à peu 10 grammes de caféine dans 50 grammes de brome sec et bien refroidi. Après douze heures de contact, on chasse l'excès de brome et on chauffe à 150° jusqu'à ce qu'il ne se dégage plus d'acide bromhydrique; on décolore ensuite par l'acide sulfureux. On obtient alors une masse blanche, fusible à 206°, soluble dans l'acide chlorhydrique concentré et que l'eau précipite de cette solution.

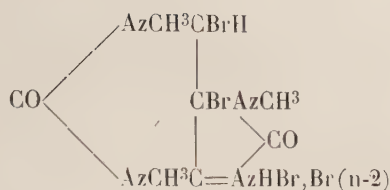
Enfin, Gomberg s'est proposé l'étude de l'action des halogènes, chlore, brome, iode, sur la caféine. Outre les periodures, il décrit un perbromure de caféine, le *bromhydrate de tétrabromocaféine*  $C^8H^{10}Az^4O^3, HBr, Br^4$ , identique à celui qui avait été obtenu par Maly et Hinteregger et qui se prépare par l'une ou l'autre des méthodes suivantes :

1° En faisant barboter un courant d'acide carbonique chargé de vapeurs de brome dans une solution de caféine pure ou additionnée d'un peu d'acide bromhydrique ou d'un autre acide minéral;

2° En mélangeant une solution chloroformique de caféine avec une solution chloroformique très diluée de brome;

3° En traitant directement la caféine par le brome.

Dans les trois cas, il se forme en outre une quantité notable de bromocaféine qui résulte de la décomposition des composés bromés qui prennent naissance dans la réaction. Cette transformation facile en bromocaféine conduirait à donner à ces composés la constitution suivante :



Le bromhydrate de tétrabromocaféine  $\text{C}^8\text{H}^{10}\text{Az}^4\text{O}^2, \text{HBr, Br}^4$  cristallise en prismes orangés fusibles à  $170^\circ$ . Il perd du brome sous l'influence de la chaleur et de l'eau.

Lorsqu'on le traite par l'éther anhydre, il se formerait, d'après M. Gomberg, le *bromhydrate de bibromure de caféine*  $\text{C}^8\text{H}^{10}\text{Az}^4\text{O}^2, \text{HBr, Br}^2$  sous la forme d'une poudre orangée, amorphe, fusible à  $170^\circ$ , insoluble dans le chloroforme, l'éther et l'acétate d'éthyle.

D'après le même auteur, on peut obtenir un *bromhydrate de pentamonobromocaféine*  $\text{C}^8\text{H}^9\text{BrAz}^4\text{O}^2, \text{HBr, Br}^5$ , fusible à  $156^\circ$ , constitué par des prismes orangés, solubles sans altération dans le chloroforme, décomposables par l'éther anhydre avec perte de quatre molécules de brome d'addition et formation d'un composé répondant à la formule  $\text{C}^8\text{H}^9\text{BrAz}^4\text{O}^2, \text{HBr, Br}$  qui est une poudre jaune fusible à  $206^\circ$  avec décomposition, le *bromhydrate de monobromocaféine bromée*.

En résumé, entre autres dérivés bromés, M. Gomberg en décrit deux ayant dans leur molécule 3 atomes de brome, à savoir le bromhydrate de bibromure de caféine et le bromhydrate de monobromocaféine bromée. Toutefois, nous ferons remarquer que l'auteur ne donne aucune preuve à l'appui de leur distinction basée, semble-t-il, sur une seule donnée, la différence des points de fusion;

différence qui pour le cas présent n'offre pas de grandes garanties, étant donné que M. Gomberg les décrit comme des poudres amorphes dont l'une est fusible à 170°, l'autre à 206°.

Le nitrate d'argent à froid aurait suffi à établir une distinction entre ces deux dérivés. En effet, si le bromhydrate de bibromure de caféine a la formule qui lui a été assignée, c'est-à-dire  $C^8H^{10}Az^4O^2HBr, Br^2$ , sous l'influence du nitrate d'argent, il doit céder tout son brome à l'état de bromure d'argent; tandis que le second, le bromhydrate de monobromocaféine bromée  $C^8H^9BrAz^4O^2, HBr, Br$ , soumis au même traitement, ne peut perdre que deux atomes de brome et doit laisser de la monobromocaféine facile à caractériser. Nous verrons plus loin que parmi les composés bromés décrits se trouve précisément un dérivé répondant à la formule  $C^8H^{11}Az^4O^2, Br^3$ , 'qui serait analogue au bromhydrate de bibromure de caféine de Gomberg.

Le nitrate d'argent à froid en sépare la totalité du brome, laissant de la caféine; de plus, il possède un point de fusion et un aspect très différents. Tandis qu'il se rapprocherait par l'aspect du bromhydrate de monobromocaféine bromée, il s'en éloignerait par le point de fusion et l'action du nitrate d'argent.

---

## DEUXIÈME PARTIE

### BROMHYDRATE DE TRIBROMOCAFÉINE

---

Le bromhydrate de tribromocaféine a été obtenu par deux procédés : dans l'un, le brome en solution aqueuse agit sur la caféine et le bromhydrate obtenu est amorphe; dans le second, le brome agit sur l'alcaloïde en présence de l'acide bromhydrique concentré et le produit est cristallisé.

#### § I. — *Premier procédé.*

##### BROMHYDRATE DE TRIBROMOCAFÉINE AMORPHE

On dissout 25 grammes de caféine dans l'acide bromhydrique étendu de son volume d'eau et cette solution est versée dans un vase à précipité. On ajoute peu à peu et en agitant la solution bromée suivante :

|                           |            |   |
|---------------------------|------------|---|
| Br . . . . .              | 50 grammes |   |
| KBr. . . . .              | 100        | — |
| H <sup>2</sup> O. . . . . | 850        | — |

Les premières portions du réactif donnent au contact de la solution précédente un léger précipité qui, tout d'abord, se dissout dans la liqueur mère mais en continuant les affusions, elle se sature peu à peu du dérivé bromé et finalement abandonne un volumineux précipité de couleur rouge vif, dense, qui se réunit facilement au fond du vase.

Lorsque la solution bromée ne donne plus de précipité au contact de la caféine, on met fin à l'opération; on agite vivement puis on abandonne au repos et quand le liquide qui surnage le précipité est complètement éclairci on le décante. On le remplace par un peu d'eau distillée, on décante à nouveau puis le produit restant est essoré à la trompe et séché entre des doubles de papier à filtrer.

Le corps ainsi obtenu est instable. Il perd une partie de son brome par exposition à l'air, par dessiccation dans la cloche à potasse et au contact de la plupart des dissolvants qui le dissocient, lui enlèvent du brome et laissent une bromocaféine à teneur en brome variable avec la nature du dissolvant.

Cependant quelques-uns, comme l'eau et l'alcool, dans lesquels les produits de dissociation sont solubles paraissent le dissoudre. La dissolution, dans ce cas, n'est que la conséquence de la mise en liberté de l'acide bromhydrique qui forme des bromhydrates acides solubles dans l'eau et l'alcool.

Lorsque le produit est desséché ou encore lorsque le dissolvant n'est pas entièrement miscible à l'eau, il y a toujours partage: une partie du composé bromé se sépare, une autre reste en solution. Tel est le cas de l'action de l'éther anhydre et de l'éther acétique.

## ANALYSE

Ainsi qu'il a été dit, le produit étant éminemment dissociable, nous avons été conduit à établir sa formule et sa composition par des voies détournées.

Tout d'abord, après avoir constaté que le nitrate d'argent enlevait la totalité du brome, constatation vérifiée par des dosages comparatifs à la grille avec le sesquioxyde de fer et la chaux, nous avons dosé le brome total au moyen de ce corps.

Pour distinguer le brome d'addition, c'est-à-dire ce brome qui se comporte aux réactifs comme du brome libre, du brome uni à l'hydrogène ou à l'état d'acide bromhydrique, nous nous sommes fondé sur le fait suivant: si l'on met en présence d'un composé renfermant à la fois de l'acide bromhydrique  $\text{HBr}$  et du brome d'addition  $\text{Br}^2$  ou  $\text{Br}^3$ , soit de l'acide arsénieux en solution alcaline (liqueur de Penot), soit de l'iodure de potassium, soit enfin du protochlorure de mercure, le brome d'addition seul est actif sur ces composés et partant peut être dosé à l'exclusion du brome de l'acide bromhydrique.

### Brome total.

*Dosage par combustion avec le sesquioxyde de fer et la chaux.*

Dans un tube d'environ 40 centimètres de longueur, on verse de l'oxyde de fer pur et calciné, puis le mélange de matière, de sesquioxyde de fer et de chaux; on ajoute une colonne de toile de fer et on termine par une nacelle

contenant de la chaux; enfin on adapte un tube de Will et Varentrapp contenant une solution acide d'azotate d'argent.

| Poids de matière | Brome trouvé | Brome pour cent | Calculé pour la formule<br>$C^8H^{11}Az^4O^2Br^4$ |
|------------------|--------------|-----------------|---------------------------------------------------|
| 0 gr. 326        | 0 gr. 2046   | 62,7            | 62,13 $\frac{0}{0}$                               |
| 0 gr. 613        | 0 gr. 3864   | 62,8            |                                                   |
| 0 gr. 442        | 0 gr. 2770   | 62,6            |                                                   |

### *Dosage par le nitrate d'argent.*

La matière essorée à la trompe puis desséchée est dissoute dans de l'eau acidulée par l'acide azotique. On ajoute un volume connu et en excès de liqueur d'argent N/10 puis on titre l'excès d'argent au moyen d'une solution équivalente de sulfocyanure de potassium en présence de l'alun de fer.

La différence entre le volume de liqueur d'argent N/10 ajouté et le volume trouvé représente le volume d'argent précipité à l'état de bromure. On le convertit en brome.

| Poids de la matière | Volume d'argent<br>N/10 | Brome correspondant | Brome pour cent | Calculé pour la formule<br>$C^8H^{11}Az^4O^2Br^4$ |
|---------------------|-------------------------|---------------------|-----------------|---------------------------------------------------|
| 0 gr. 50            | 39 cc. 2                | 0 gr. 3436          | 62,72           | 62,13 $\frac{0}{0}$                               |
| 0 gr. 50            | 39 cc. 4                | 0 gr. 3428          | 62,56           |                                                   |

### **Brome d'addition.**

#### *Dosage au protochlorure de mercure.*

La méthode consiste à faire agir sur un poids connu de caféine un volume déterminé et en excès de solution titrée de brome dans le bromure de potassium : la différence entre le poids de brome introduit et celui que l'on trouve

après l'action de la caféine représente la quantité d'élément halogène absorbé par l'alkaloïde.

Nous avons fait usage de la solution de brome indiquée page 11.

Le brome libre a été dosé au moyen du protochlorure de mercure et le principe de la méthode consiste à mettre un volume déterminé de solution bromée au contact d'un poids connu et en excès de protochlorure de mercure. Après décoloration complète de la liqueur ou, ce qui revient au même, après absorption du brome libre, le protochlorure restant est séparé, et dosé par transformation en biiodure de mercure.

La différence entre le protochlorure introduit et la quantité de sel déterminé après l'action du brome donne le poids de protochlorure dissous, et partant celui de brome libre.

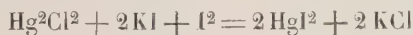
Ce dernier dosage s'appuie donc sur les deux équations suivantes :



d'où il résulte que 471 grammes de protochlorure de mercure correspondent à 160 grammes de brome et

1 partie égale 0 gr. 3397 de brome.

2° Pour doser le protochlorure non attaqué, il a été, ainsi que nous l'avons dit, transformé en biiodure. On a en effet la relation suivante :



d'où 471 grammes de protochlorure de mercure correspondent à 254 grammes d'iode.

1 c.c. de liqueur N/10 d'iode égale 0 gr. 02355 de  $\text{Hg}^2\text{Cl}^2$ .

Si donc  $V$  est le volume d'iode trouvé

$$V \times 0,02355 = \text{Hg}^2\text{Cl}^2 \text{ non attaqué.}$$

On prend 50 c.c. de réactif bromé (p. 11) que l'on amène au volume de 500 c.c. avec de l'eau distillée. On prélève 50 c.c. de ce mélange, qui représentent 5 c.c. de réactif, on les verse dans un ballon contenant déjà 1 gramme de protochlorure de mercure. On ferme le ballon, on l'agite à diverses reprises jusqu'à décoloration complète de la liqueur, puis on jette sur un petit filtre. On lave plusieurs fois avec de l'eau distillée; on perce le filtre et on entraîne avec soin, dans un ballon, le protochlorure non dissous, maintenant, on transforme ce protochlorure en biiodure.

A cet effet, on ajoute 50 c.c. de la solution N/10 d'iode et 25 c.c. d'une solution d'iodure de potassium à 15 %; le protochlorure se dissout totalement, passe à l'état de biiodure soluble dans l'iodure alcalin et, à ce moment, on titre l'iode libre par l'hyposulfite de soude N/10.

La différence entre 50 c.c. et le volume trouvé après réaction, soit 37 c.c., représente la quantité d'iode combinée au protochlorure. On a donc  $50 - 37 = 13$  c.c.

Pour convertir ce volume en protochlorure de mercure, il suffit de multiplier 13 par le facteur de transformation de 1 cc. d'iode N/10 en  $\text{Hg}^2\text{Cl}^2$ , soit 0,02355 (équation 2, p. 15) et l'on a :

$$13 \times 0,02355 = 0 \text{ gr. } 306 \text{ Hg}^2\text{Cl}^2$$

Si l'on retranche 0 gr. 306 de 1 gramme, poids de calomel introduit, la différence ou 0 gr. 694 exprimera le

poids de protochlorure dissous; enfin, ce poids multiplié par le facteur 0 gr. 3397 donnera le poids de brome correspondant :

$$0 \text{ gr. } 694 \times 0,3397 = 0 \text{ gr. } 235$$

En résumé, notre liqueur contient 0 gr. 235 de brome libre dans 50 c.c. de solution diluée au dixième, correspondant à 5 c.c. de réactif.

La teneur en brome du réactif étant connue, on passe au dosage du brome absorbé par un poids connu de caféine.

Pour cela, on pèse 2 gr. 50 de caféine que l'on dissout dans la plus petite quantité possible d'acide bromhydrique étendu de son volume d'eau; on ajoute 50 c. c. du réactif bromé. Lorsque le précipité est entièrement formé, on complète à 500 c.c. avec de l'eau distillée; il se dissout totalement.

On prélève 50 c.c. de cette solution correspondant à 0 gr. 25 de caféine, on les verse dans un ballon dans lequel on a préalablement mis 1 gramme de protochlorure de mercure; on laisse en contact jusqu'à éclaircissement de la liqueur et on continue l'opération de la même manière que ci-dessus. On détermine ainsi la quantité de brome libre après action du réactif sur la caféine.

Nous avons trouvé 21 c.c. 9 d'hyposulfite N/10. Ce volume retranché de 50 c.c., volume d'iode introduit pour dissoudre le résidu de protochlorure, donne le volume d'iode N/10 absorbé, volume qui est transformé en protochlorure (relation 2), puis converti en brome (relation 1).

Volume d'iode N/10 introduit. . . . 50 c.c.  
 — — N 10 trouvé. . . . 21 c.c.9  
 $(50 - 21,9) \times 0,02355 = 0 \text{ gr. } 661 \text{ de } \text{Hg}^2\text{Cl}^2.$   
 $(1 - 0 \text{ gr. } 661) \times 0,3397 = 0 \text{ gr. } 115 \text{ de Br libre.}$

Si l'on retranche cette valeur de 0 gr. 235, la différence ou 0 gr. 120 représente la quantité de brome absorbé pour 50 centimètres cubes de solution de caféine correspondant à 0 gr. 25 de cet alcaloïde.

Soit 0 gr. 48 de Br pour 1 gramme de caféine ou 48 %.

La quantité théorique calculée pour la formule



Au début de nos recherches, nous avons employé cette méthode très exacte mais qui a l'inconvénient de nécessiter plusieurs manipulations et aussi une série de titrages; pour ces raisons, nous lui avons dans la suite substitué le dosage par la liqueur arsénieuse de Penot.

#### *Dosage à l'iodure de potassium.*

Si l'on fait agir le dérivé bromé sur l'iodure de potassium en solution, le brome libre ou d'addition décompose ce dernier en mettant en liberté une quantité d'iode proportionnelle. Il suffira de doser l'iode libre par l'hyposulfite de soude N/10 et d'exprimer sa valeur en brome.

A cet effet, 50 centigrammes du dérivé bromé sont dissous dans 150 centimètres cubes d'iodure de potassium à 15 %; l'opération est assez longue et dure environ une heure. On titre avec l'hyposulfite N/10.

| Poids<br>de matière | Volume<br>d'hyposulfite<br>N/10 | Brome<br>correspondant | Bromé<br>pour cent | Calculé pour la formule<br>$\text{C}^8\text{H}^{10}\text{Az}^4\text{O}^2, \text{HBr}, \text{Br}^3$ |
|---------------------|---------------------------------|------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 gr. 50            | 29 cc.                          | 0 gr. 2320             | 46,4               | } 46,6 %                                                                                           |
| 0 gr. 50            | 29 cc. 2                        | 0 gr. 2336             | 46,7               |                                                                                                    |

*Dosage à l'acide arsénieux en solution alcaline  
(liqueur de Penot).*

On dissout dans l'eau chargée d'acide bromhydrique un poids connu du dérivé bromé bien desséché et on titre le brome libre par la liqueur de Penot. La fin de l'opération est obtenue, lorsque le papier ioduré amidonné cesse de se colorer.

Sachant que le facteur de transformation en brome de 1 centimètre cube de liqueur de Penot est 0,007159, il sera facile de calculer le brome correspondant au volume trouvé de liqueur arsénieuse.

| Poids<br>de matière | Volume de liqueur<br>de Penot | Brome<br>correspondant | Brome<br>pour cent | Calculé pour la formule<br>( $\% \text{H}^{10}\text{As}^{12}(\text{O})^2, \text{HBr}, \text{Br}^3$ ) |
|---------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0 gr. 50            | 32 cc. 8                      | 0 gr. 2348             | 46,9               | } 46,6 $\frac{0}{0}$                                                                                 |
| 0 gr. 50            | 33 cc.                        | 0 gr. 2362             | 47,2               |                                                                                                      |
| 0 gr. 55            | 36 cc.                        | 0 gr. 2577             | 46,8               |                                                                                                      |

Comme contrôle de ce dosage, nous avons titré le brome d'addition directement par la méthode suivante :

Ainsi qu'il a été dit pour le dosage au protochlorure de mercure, on détermine :

1° Le brome libre contenu dans 50 centimètres cubes de réactif ;

2° Le brome libre après action de ces 50 centimètres cubes de réactif sur la caféine.

Pour effectuer la première détermination, on amène les 50 centimètres cubes de réactif au volume de 500 centimètres cubes avec de l'eau distillée. On prélève 50 centimètres cubes que l'on titre par la liqueur de Penot jusqu'à ce que le papier ioduré amidonné ne se colore plus. On obtient un volume V qui est transformé en brome en le multipliant par 0,007159, et comme on a

opéré sur 50 centimètres cubes ou le dixième de la liqueur totale,

$$(V \times 10 \times 0,007159 \text{ gr.})$$

donnera le poids de brome libre contenu dans les 50 centimètres cubes de réactif.

Pour opérer la deuxième détermination, on pèse 1 gramme de caféine que l'on dissout dans un peu d'acide bromhydrique étendu de son volume d'eau (5 c. c.); on ajoute 50 centimètres cubes de réactif bromé.

Lorsque le précipité est bien formé, on complète exactement au volume de 500 centimètres cubes avec de l'eau distillée; on agite à diverses reprises; le précipité se dissout. Quand cette dissolution est totale, on en mesure 50 centimètres cubes que l'on titre avec la liqueur arsénieuse en présence du papier ioduré amidonné. On obtient un volume  $v$ .

Le poids de brome libre après action du réactif sur la caféine sera donné comme ci-dessus par la relation

$$v \times 10 \times 0,007159$$

La différence entre le poids de brome libre contenu dans 50 centimètres cubes de réactif et la quantité de ce même élément après action sur 1 gramme de caféine donnera évidemment le poids de brome uni à 1 gramme d'alcaloïde.

#### *Première opération*

|                                                                                 |          |                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Volume de liqueur de Penot correspondant à V.                                   | 30 cc. 4 | Brome libre contenu dans 50 cc. du réactif . . .                                | 2 gr. 176 |
| Volume trouvé, après action sur 1 gramme de caféine, correspondant à v. . . . . | 43 cc. 2 | Brome libre contenu dans 50 cc. de réactif après action sur la caféine. . . . . | 0 gr. 944 |
| Poids de brome absorbé par 1 gramme de caféine . . . . .                        |          |                                                                                 | 1 gr. 232 |
| Brome pour cent . . . . .                                                       |          |                                                                                 | 46,4 %    |

### Deuxième opération

|                                                                                  |          |                                                                                            |           |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Volume de liqueur de Penot<br>correspondant à V. . . . .                         | 30 cc. 3 | Brome libre contenu<br>dans 50 cc. de réactif                                              | 2 gr. 169 |
| Volume trouvé après l'ac-<br>tion sur la caféine cor-<br>respondant à v. . . . . | 13 cc.   | Brome libre contenu<br>dans 50 cc. de réactif<br>après action sur la<br>caféine: . . . . . | 0 gr. 930 |
| Poids de brome combiné à 1 gramme de caféine. . . . .                            |          |                                                                                            | 1 gr. 239 |
| Brome pour cent. . . . .                                                         |          |                                                                                            | 46,67 %   |
| Calculé pour la formule $C^8H^{10}Az^4O^2$ , HBr, Br <sup>3</sup> . . . . .      |          |                                                                                            | 46,60 %   |

### Azote.

L'azote a été dosé par la méthode de Kjeldahl. Nous inscrivons ci-dessous les résultats obtenus.

| Poids de matière | Azote correspondant | Azote pour cent | Calculé pour la formule<br>$C^8H^{10}Ar^4O^2, HBr, Br^3$ |
|------------------|---------------------|-----------------|----------------------------------------------------------|
| 0 gr. 648        | 0 gr. 0686          | 10,5            | } 40,87 %                                                |
| 0 gr. 456        | 0 gr. 0476          | 10,4            |                                                          |

Il résulte des dosages de brome effectués d'une part avec le nitrate d'argent ou la grille qui donnent la totalité de l'élément halogène qu'une molécule de caféine s'unit à quatre molécules de brome.

En effet la formule  $C^8H^{14}Az^4O^2, Br^1$  exige 62,13 % de brome et les divers modes de dosage nous ont donné comme moyenne 62,6 % de cet élément.

D'autre part les méthodes au protochlorure de mercure, à l'acide arsénieux, à l'iodure de potassium nous ont montré que l'on obtient non la totalité du brome mais les trois quarts, soit trois molécules de brome pour une de caféine.

Nous pensons donc pouvoir déduire de ces faits auxquels

il convient d'ajouter les dosages d'azote que dans l'action du brome sur la caféine il se forme un bromhydrate de tribromocaféine, puisque d'un côté tout le brome est éliminable par l'azotate d'argent et de l'autre, sur quatre molécules d'élément halogène que contient ce dérivé bromé, trois titrent aux réactifs ordinaires du brome libre et doivent de ce fait être considérées comme du brome d'addition.

#### *Dessiccation.*

Le bromhydrate de tribromocaféine amorphe, séparé de son eau-mère, desséché rapidement par compression entre des doubles de papier-filtre, est recueilli sur une soucoupe et abandonné sous la cloche à potasse. Peu à peu, il perd du brome, en même temps que sa couleur passe du rouge vif au jaune orangé puis au jaune.

L'analyse montre que, parvenu à ce dernier état, il a perdu un atome de brome pour chaque molécule de caféine.

#### *Action de l'eau.*

Comme il a été dit plus haut, l'eau froide dissout ce corps dans la proportion de  $\frac{1}{5}$  mais si on la fait agir successivement, par petites portions, une sorte de dissociation se produit : une partie se dissout et le produit restant présente une couleur rouge très atténuée qui va en s'affaiblissant sous l'action répétée de ce véhicule.

L'eau chaude produit plus rapidement les mêmes transformations.

*Action de l'éther anhydre.*

L'éther anhydre mis en contact et agité avec le bromhydrate de tribromocaféine amorphe le décolore graduellement et laisse un dérivé très instable, cédant son brome avec la plus grande facilité à l'air, à la chaleur et aux dissolvants.

Le terme final est un produit blanc, cristallisé, identique à celui que nous étudierons plus loin en parlant de l'action des dissolvants sur le bromhydrate de tribromocaféine cristallisé.

*Action de l'éther acétique.*

Si l'on chauffe au réfrigérant à reflux pendant quelques heures un mélange de bromhydrate de tribromocaféine et d'éther acétique, il se développe tout d'abord une coloration rouge intense qui ne tarde pas à disparaître en laissant un corps jaune orangé amorphe. Séparé et séché, ce corps est encore instable et perd lentement du brome à froid, plus rapidement à chaud.

L'analyse montre qu'il correspond à un produit intermédiaire d'une teneur en brome total variable entre 42 et 48 p. 100.

*Action de l'éther de pétrole et de l'acétone.*

L'éther de pétrole et l'acétone dédoublent le bromhydrate de tribromocaféine amorphe de la même manière que le composé cristallisé et que le bromhydrate de dibromocaféine. Cette action étant étudiée plus loin, nous ne croyons pas devoir insister ici.

## § 2. — *Deuxième procédé.*

### BROMHYDRATE DE TRIBROMOCAFÉINE CRISTALLISÉ

Vingt-cinq grammes de caféine sont introduits dans un ballon et dissous dans quantité suffisante d'un mélange à parties égales d'eau et d'acide bromhydrique fumant. On porte au bain-marie et on élève la température jusqu'à 80° environ ; on retire alors le ballon du feu et on ajoute avec précaution la solution suivante :

|               |            |
|---------------|------------|
| Br. . . . .   | 25 grammes |
| HBr . . . . . | 75 —       |

Au début, le mélange se colore en rouge orangé foncé mais lorsqu'on a introduit 30 centimètres cubes environ de réactif bromé, des cristaux rouge rubis très brillants commencent à se séparer.

On continue sans interrompre des additions du réactif et ceci jusqu'à ce qu'il ne se dépose plus de cristaux, ce qui a lieu quand on a versé près de 125 centimètres cubes de solution bromhydrique bromée.

On laisse les cristaux se réunir au fond du ballon et quand le liquide qui les recouvre est limpide, on le décante. On essore rapidement le résidu à la trompe et on achève sa dessiccation en le comprimant fortement entre des doubles de papier à filtrer.

Ainsi obtenu le bromhydrate de tribromocaféine se présente sous la forme de gros cristaux denses, parfaitement définis, d'une couleur rouge rubis, fusibles avec décomposition à 190°. Dans leur eau-mère, ils peuvent se

conserver très longtemps sans aucune altération, mais séparés de celle-ci, ils subissent plus lentement et progressivement une décomposition analogue à celle du dérivé amorphe. Ils possèdent les mêmes propriétés que ce dernier vis-à-vis des dissolvants neutres tels que l'eau, l'alcool, l'éther anhydre, l'éther acétique, l'acétone, le pétrole léger, propriétés que nous examinerons en détail plus loin.

## ANALYSE

L'analyse effectuée, comme pour le composé amorphe, sur le produit desséché par forte compression entre des doubles de papier-filtre, a donné les résultats suivants :

### **Brome total.**

#### *Dosage au nitrate d'argent.*

50 centigrammes de la substance desséchée sont dissous dans 250 centimètres cubes d'eau distillée additionnée de 1 centimètre cube d'acide azotique; on ajoute 50 centimètres cubes de liqueur d'argent N/10 puis on titre, comme il a été déjà dit, l'excès d'argent au moyen d'une solution équivalente de sulfocyanure de potassium en présence de l'alun de fer.

Si l'en retranche le volume trouvé des 50 centimètres cubes de liqueur d'argent ajoutée, la différence exprime le volume d'argent combiné au brome et si on multiplie ce volume par le facteur 0,008 on a la teneur en brome correspondante

| Poids<br>de matière | Volume d'argent<br>N/10 | Brome<br>correspondant | Brome<br>pour cent | Calculé pour la formule<br>$C^8H^{14}Az^4O^3Br^4$ |
|---------------------|-------------------------|------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|
| 0 gr. 50            | 39 cc. "                | 0 gr. 3120             | 62,4               | } 62,43 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>               |
| 0 gr. 50            | 38 cc. 7                | 0 gr. 3096             | 61,9               |                                                   |
| 0 gr. 50            | 38 cc. 5                | 0 gr. 3080             | 61,6               |                                                   |

## Brome libre et d'addition.

### *Dosage à la liqueur de Penot.*

Le brome libre ou d'addition a été dosé de la même manière que pour le produit amorphe, c'est-à-dire que la substance desséchée était dissoute dans l'eau additionnée d'acide bromhydrique et titrée par la liqueur arsénieuse.

| Poids<br>de matière | Volume de liqueur<br>de Penot | Brome<br>correspondant | Brome<br>pour cent | Calculé pour la formule<br>$C^8H^{10}Ar^4O^3.HBr.Br^3$ |
|---------------------|-------------------------------|------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|
| 0 gr. 50            | 33 cc. 4                      | 0 gr. 2369             | 47,3               | } 46,6 <sup>0</sup> / <sub>0</sub>                     |
| 0 gr. 50            | 32 cc. 7                      | 0 gr. 2340             | 46,8               |                                                        |

Comme pour le composé amorphe, nous nous sommes proposé de vérifier directement la présence de trois atomes de brome et la formation constante, même au sein de l'eau, d'un dérivé bromé répondant à la même teneur en brome libre que le produit séparé.

On suit la méthode indiquée pour le composé amorphe en modifiant toutefois l'opération comme il suit :

1 gramme de caféine est introduit dans un ballon et dissous dans 5 centimètres cubes d'acide bromhydrique étendu de son volume d'eau. La solution est portée au bain-marie vers 80°, on lui ajoute 5 centimètres cubes de réactif bromhydrique bromé dont la composition a été indiquée plus haut et on bouche hermétiquement le ballon.

Quand le précipité est bien formé et la liqueur surnageante à peu près refroidie, on met le tout dans un ballon jaugé et on complète rapidement à 500 centimètres cubes avec de l'eau distillée. Après agitation, le précipité se dissout.

On mesure alors 50 centimètres cubes de cette liqueur correspondant à 0 gr. 10 de caféine que l'on titre par la liqueur de Penot jusqu'à ce que le papier ioduré amonné ne se teinte plus.

Soit un volume trouvé  $v$ .

Comme pour le produit amorphe, la relation

$$v \times 10 \times 0,007159$$

représente le poids de brome non absorbé.

A nouveau, on mesure 5 centimètres cubes de réactif que l'on étend d'eau distillée jusqu'à 500 centimètres cubes; on prélève 50 centimètres cubes que l'on titre par la liqueur de Penot. On trouve un volume  $V$ .

La relation

$$V \times 10 \times 0,007159$$

donne le poids de brome contenu dans 5 centimètres cubes de réactif.

Si l'on retranche de ce dernier poids de brome le poids de celui qui n'a pas été absorbé dans la première opération, la différence représente le poids de brome absorbé par 1 gramme de caféine pour former le dérivé cristallisé.

#### *Première opération.*

Elle a été faite exactement comme il vient d'être dit et avec les chiffres indiqués.

50 centimètres cubes de liqueur étendus à 500 centimètres cubes ont exigé 30 c.c. 6 de liqueur de Penot correspondant, pour 5 centimètres cubes de réactif, à 2 gr. 490 de Br.

50 centimètres cubes de liqueur complétés à 500 centimètres cubes après action sur 1 gramme de caféine ont exigé 43 c.c. 2 de liqueur de Penot correspondant à 0 gr. 944 de Br pour 5 centimètres cubes de réactif.

La différence  $2 \text{ gr. } 490 - 0 \text{ gr. } 944 = 1 \text{ gr. } 246$  représente la quantité de brome absorbée par 1 gramme de caféine, ce qui correspond à 46,79 % de Br libre dans la molécule.

### *Deuxième opération.*

1 gramme de caféine a été dissous dans 5 centimètres cubes d'acide bromhydrique à 50 % ; cette solution a été portée au bain-marie puis traitée par 40 centimètres cubes de réactif. On a complété avec de l'eau distillée jusqu'à 1000 centimètres cubes pour dissoudre le précipité et on a mesuré 50 centimètres cubes que l'on a titrés par la liqueur arsénieuse.

Nous avons trouvé 22 centimètres cubes qui, exprimés en brome, en nous rappelant que nous avons complété à 1000 centimètres cubes, sont représentés par la relation

$$22 \times 10 \times 0,007459 \times 2 = 3 \text{ gr. } 448 \text{ Br.}$$

D'autre part, 40 centimètres cubes de réactif ont été versés dans un ballon jaugé et additionnés d'eau jusqu'à 1000 centimètres cubes et de même 50 centimètres cubes ont été titrés par la liqueur de Penot.

Nous avons trouvé 30 c.c. 6 qui, exprimés en brome, donnent

$$30,6 \times 10 \times 0,007459 \times 2 = 4 \text{ gr. } 381 \text{ Br.}$$

La différence  $4 \text{ gr. } 381 - 3 \text{ gr. } 448 = 1 \text{ gr. } 232$  représente la quantité de brome absorbé par 1 gramme de caféine, ce qui donne pour la molécule 46,4 % de brome libre ou d'addition.

La quantité théorique déjà calculée pour  $C^8H^{10}Az^4O^2$ ,  $HBr$ ,  $Br^3$  est 46,6 %.

### Azote.

Le dosage a été effectué par la méthode Kjeldahl. Voici les résultats :

| Poids<br>de matière | Azote<br>correspondant | Azote<br>pour cent | Calculé pour la formule<br>$C^8H^{10}Az^4O^2, HBr, Br^3$ |
|---------------------|------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------|
| 0 gr. 482           | 0 gr. 056              | 44,6               | } 40,87 %                                                |
| 0 gr. 364           | 0 gr. 042              | 44,5               |                                                          |

De ces dosages, il résulte que dans la molécule du bromhydrate de tribromocaféine cristallisé, il y a quatre molécules de brome éliminables par l'azotate d'argent et sur ces quatre molécules trois seulement titrent aux réactifs du brome libre, ce qui nous conduit à donner à ce composé bromé la formule  $C^8H^{10}Az^4O^2$ ,  $HBr$ ,  $Br^3$ .

### § 3. — BROMHYDRATE DE BIBROMOCAFÉINE

Ce composé qui, à notre connaissance, n'a pas été signalé jusqu'ici, résulte de l'élimination d'une molécule de brome aux dépens du bromhydrate de tribromocaféine. Cette perte de brome s'effectue sous les influences les plus diverses; parfois elle est limitée, le plus souvent elle aboutit au bromhydrate de bibromocaféine.

En effet, par l'action des dissolvants neutres, eau, alcool, acétone, éther de pétrole, on constate un départ de brome plus ou moins prononcé. L'élimination porte tantôt sur une molécule, tantôt sur deux mais en ce qui concerne l'éther de pétrole et l'acétone, elle atteint trois molécules d'élément halogène et laisse seulement du bromhydrate de caféine.

Si au lieu d'avoir recours aux dissolvants, on se sert de la dessiccation, l'action est limitée et se borne au départ d'une seule molécule.

Pour obtenir le bromhydrate de bibromocaféine, on abandonne donc à lui-même du bromhydrate de tribromocaféine dans la cloche à potasse ; de temps à autre, on renouvelle la surface et lorsque celle-ci est d'un jaune citron accentué, on pulvérise le dérivé bromé pour assurer l'uniformité de la dessiccation et on l'abandonne de nouveau sur l'alcali. Après deux ou trois semaines de séjour, on retire le vase qui renferme une masse composée de petits cristaux microscopiques de bromhydrate de bibromocaféine.

Le bromhydrate de bibromocaféine fond à 180°. Par dessiccation, il ne perd plus de brome mais l'eau et les dissolvants neutres qui n'agissent que très irrégulièrement sur le bromhydrate de tribromocaféine ont sur lui une action beaucoup plus régulière qui aboutit généralement à un composé blanc, cristallisé, qui n'est autre que le bromhydrate de caféine.

## ANALYSE

### Brome total.

#### *Dosage au nitrate d'argent.*

Ce dosage s'effectue exactement comme nous l'avons décrit soit pour le bromhydrate de tribromocaféine amorphe, soit pour le même produit cristallisé.

| Poids<br>de matière | Volume d'argent<br>N/10 trouvé | Brome<br>correspondant | Brome<br>pour cent | Calculé pour la formule<br>$C^8H^{11}Az^4, O^2, Br^3$ |
|---------------------|--------------------------------|------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------|
| 0 gr. 50            | 34 cc. 2                       | 0 gr. 2736             | 54,7               | } 55,4 0/0                                            |
| 0 gr. 50            | 34 cc. 4                       | 0 gr. 2752             | 55,04              |                                                       |

### Brome d'addition.

#### *Dosage à l'iodure de potassium.*

Le brome libre ne peut être dosé ni par le protochlorure de mercure, ni par la liqueur de Penot car au contact de l'eau, le produit se dissocie et perd complètement son brome libre. Le dosage à l'iodure de potassium seul est applicable.

Cinquante centigrammes de la substance sont dissous dans 200 centimètres cubes de solution iodurée à 15 p. 100 puis l'iode mis en liberté est titré par l'hyposulfite N/10. Le volume d'iode trouvé est converti en brome au moyen du facteur déjà indiqué.

| Poids<br>de matière | Volume<br>d'hyposulfite N/10 | Brome<br>correspondant | Brome<br>pour cent | Calculé pour la formule<br>$C^8H^{10}Az^4O^2, HBr, Br^2$ |
|---------------------|------------------------------|------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------|
| 0 gr. 50            | 22 cc 8                      | 0 gr. 1824             | 36,4               | } 36,7 0/0                                               |
| 0 gr. 50            | 22 cc. 9                     | 0 gr. 1832             | 36,6               |                                                          |

## Azote.

### Méthode Kjeldahl.

| Poids<br>de la substance | Azote<br>correspondant | Azote<br>pour cent | Calculé pour la formule<br>$C^8H^{10}Az^4O^2HBr, Br^2$ |
|--------------------------|------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|
| 0 gr. 445                | 0 gr. 0546             | 13,1               | } 12,8 $\frac{0}{0}$                                   |
| 0 gr. 278                | 0 gr. 0264             | 13.09              |                                                        |

Les dosages du brome montrent que dans la molécule du composé soumis à l'analyse, il y a trois atomes de brome, c'est ce qui est justifié par le dosage au nitrate d'argent et sur ces trois atomes de brome deux seulement titrent au réactif du brome libre qui est uniquement dans ce cas l'iodure de potassium.

Dans la formule du bromhydrate de tribromocaféine, il y a simplement perte d'une molécule de brome et sa formule devient  $C^8H^{10}Az^4O^2, HBr, Br^2$  correspondant au bromhydrate de bibromocaféine.

## § 4. — TRANSFORMATION DU BROMHYDRATE DE BIBROMOCAFÉINE EN BROMHYDRATE DE CAFÉINE

### Action de l'éther de pétrole.

L'éther de pétrole tel qu'on le trouve habituellement dans les laboratoires n'a, sur le bromhydrate de bibromocaféine, qu'une action très faible, presque nulle mais en tout cas incertaine et surtout très irrégulière.

Pour obtenir un produit actif, il est nécessaire de soumettre l'éther de pétrole à la distillation fractionnée ;

on recueille séparément les portions passant à la distillation de 80° à 100° et de 100° à 120°.

Elles ont une action marquée sur le bromhydrate de bibromocaféine. La fraction 80°-100° agit très énergiquement et aussi très régulièrement sur le dérivé bromé (nous l'appellerons pétrole actif) tandis que l'action de la portion 100°-120° est très irrégulière.

D'autre part, si l'on met pendant huit à dix jours de l'éther de pétrole en contact avec de l'acide sulfurique, si l'on rectifie ensuite et si l'on recueille comme ci-dessus les portions distillant entre 80°-100° et entre 100°-120°, on observe qu'aucune d'elles n'agit plus sur le dérivé bromé.

La portion 100°-120° cependant le décolore encore un peu mais la portion 80°-100° est totalement inactive (nous l'appellerons pétrole inactif).

Nous avons étudié les conditions les meilleures et les proportions les plus convenables pour obtenir la transformation signalée.

*Portion distillant de 80° à 100° :*

|                           |         |
|---------------------------|---------|
| 1° Pétrole actif. . . . . | 50 c.c. |
| Pétrole inactif . . . . . | 25 c.c. |

Le produit n'est décoloré qu'à la longue par ce mélange et inégalement ; si on prolonge le contact, le produit se colore progressivement en brun, finalement en noir.

|                            |         |
|----------------------------|---------|
| 2° Pétrole actif . . . . . | 50 c.c. |
| Pétrole inactif. . . . .   | 50 c.c. |

Sous l'influence de ce dissolvant à parties égales, la

décoloration est plus prompte, un peu plus uniforme mais le noircissement est très rapide.

|                           |          |
|---------------------------|----------|
| 3° Pétrole actif. . . . . | 50 c.c.  |
| Pétrole inactif. . . . .  | 400 c.c. |

Le résultat est excellent : la décoloration du produit suit une marche régulière, décroissante, de plus très uniforme et si on le sépare à temps, le noircissement est presque insignifiant.

*Portion distillant de 100° à 120°.*

Cette fraction elle-même agit mal, il s'ensuit que les mélanges en toutes proportions de portion active et inactive donnent des résultats mauvais.

Ils se traduisent par une décoloration très difficile, un défaut de régularité, d'uniformité, le noircissement de certaines parties cristallines avant même l'attaque de certaines autres. L'intensité maxima de ce noircissement est atteinte pour le mélange suivant :

|                          |          |
|--------------------------|----------|
| Pétrole actif. . . . .   | 100 c.c. |
| Pétrole inactif. . . . . | 400 c.c. |

De ces différents essais, il résulte donc que la portion la plus active tout en étant la plus régulière est constituée par le mélange :

|                                   |          |
|-----------------------------------|----------|
| (80°400°) Pétrole actif . . . . . | 50 c.c.  |
| Pétrole inactif. . . . .          | 400 c.c. |

Pour obtenir la transformation du bromhydrate de bibromocaféine, on opère comme il suit :

5 grammes de ce dérivé sont mis dans un ballon bien sec puis agités avec le réactif ci-dessus. Après une heure de contact environ, le composé jaune citron a blanchi. La lumière solaire ou une faible chaleur favorisent beaucoup cette action ; aussi, si l'on expose le ballon aux rayons du soleil et si on multiplie les agitations, au bout d'une demi-heure et quelquefois moins, le résultat est complet.

On jette alors sur un filtre pour séparer l'éther de pétrole qui est coloré et dégage nettement une odeur de brome, on lave le produit rapidement avec une nouvelle quantité du réactif, on le dessèche aussi parfaitement que possible entre des doubles de papier filtre et on achève sa dessiccation à l'étuve.

Il peut arriver que le produit obtenu ne soit pas absolument blanc ; dans ce cas, il suffit de le dissoudre dans un peu d'alcool bouillant duquel il se dépose par refroidissement en cristaux définis.

## ANALYSE

### Brome.

#### 1° *Dosage par combustion avec le sesquioxyde de fer et la chaux.*

| Poids<br>de matière | Brome<br>correspondant | Brome<br>pour cent | Calculé pour la formule<br>$C^8H^{10}Az^4O^2, HBr$ |
|---------------------|------------------------|--------------------|----------------------------------------------------|
| 0 gr. 315           | 0 gr. 092              | 29,2               | } 29,09 <sup>0</sup> / <sub>11</sub>               |
| 0 gr. 388           | 0 gr. 116              | 29,8               |                                                    |

2° Dosage à l'azotate d'argent.

| Poids<br>de matière | Volume<br>d'argent N/10 | Brome<br>correspondant | Brome<br>pour cent | Calculé pour la formule<br>$C^8H^{10}Ar^4O^2.HBr$ |
|---------------------|-------------------------|------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|
| 0 gr. 50            | 48 cc. 2                | 0 gr. 4456             | 29,12              | } 29,09 0/0                                       |
| 0 gr. 50            | 48 cc.                  | 0 gr. 4440             | 28,8               |                                                   |

**Azote.**

| Poids<br>de substance | Azote<br>correspondant | Azote<br>pour cent | Calculé pour la formule<br>$C^8H^{10}Ar^4O^2.HBr$ |
|-----------------------|------------------------|--------------------|---------------------------------------------------|
| 0 gr. 441             | 0 gr. 0868             | 19,6               | } 20,36 0/0                                       |
| 0 gr. 530             | 0 gr. 1064             | 20,07              |                                                   |

*Action de l'acétone.*

L'acétone ordinaire n'agit que très imparfaitement sur le bromhydrate de bibromocaféine mais lorsqu'elle est rectifiée son action est remarquable. Pour obtenir cette rectification, on abandonne pendant quelques jours l'acétone sur la potasse caustique en ayant soin d'agiter de temps en temps puis on distille et on recueille la partie qui passe entre 54° et 55° : c'est l'acétone anhydre à 54°.

L'acétone anhydre ainsi obtenue opère la transformation presque instantanément. En effet, si l'on agite dans un tube à essai du bromhydrate de bibromocaféine avec un peu d'acétone, il y a d'abord dissolution, l'acétone se trouble, rougit puis la réaction se poursuivant, le liquide s'échauffe et subitement se déposent sur les parois du tube en même temps qu'ils se séparent du sein de la liqueur de nombreux cristaux incolores. Lorsqu'ils sont bien déposés et que la liqueur surnageante est claire, on décante sur un filtre; on essore les cristaux à la trompe, on les place sur une soucoupe que l'on porte à l'étuve.

## ANALYSE

### Brome.

#### 1° Dosage à la grille.

| Poids<br>de matière | Brome<br>correspondant | Brome<br>pour cent | Calculé pour la formule<br>$C^8H^{10}Az^4O^2HBr$ |
|---------------------|------------------------|--------------------|--------------------------------------------------|
| 0 gr. 321           | 0 gr. 0944             | 29,4               | } 29,09 0/0                                      |
| 0 gr. 372           | 0 gr. 1108             | 29,7               |                                                  |

#### 2° Dosage à l'argent.

| Poids<br>de matière | Volume<br>d'argent N. 10 | Brome<br>correspondant | Brome<br>pour cent | Calculé pour la formule<br>$C^8H^{10}Az^4O^2,4HBr$ |
|---------------------|--------------------------|------------------------|--------------------|----------------------------------------------------|
| 0 gr. 50            | 48 cc. 4                 | 0 gr. 1448             | 28,9               | } 29,09 0/0                                        |
| 0 gr. 50            | 47 cc. 9                 | 0 gr. 1432             | 28,6               |                                                    |

### Azote.

| Poids<br>de la substance | Azote<br>correspondant | Azote<br>pour cent | Calculé pour la formule<br>$C^8H^{10}Az^4O^2,4HBr$ |
|--------------------------|------------------------|--------------------|----------------------------------------------------|
| 0 gr. 520                | 0 gr. 1050             | 20,19              | } 20,36 0/0                                        |
| 0 gr. 446                | 0 gr. 0854             | 20,5               |                                                    |

Des analyses précédentes exécutées sur le produit provenant de l'action du pétrole et aussi de l'action de l'acétone, analyses concordantes en tous points, il résulte d'une part que le composé contient seulement un atome de brome que l'azotate d'argent enlève totalement ; d'autre part, il ne contient plus trace de brome libre ou d'addition, par conséquent il correspond à la formule  $C^8H^{10}Az^4O^2,4HBr$  qui est celle du bromhydrate de caféine.

Les propriétés de ce corps étant bien connues, nous nous dispenserons de les indiquer ici.

Le bromhydrate de caféine, dernier terme de la série des dérivés bromés de la caféine, est très important car il permet de se rendre compte que dans toutes nos opérations, dans toutes nos transformations, le brome n'a jamais pénétré dans la molécule de caféine mais nous a donné seulement des produits d'addition. Ces produits d'addition unis à l'acide bromhydrique sous forme de bromhydrates peuvent avoir 3 atomes de brome fixés sur la molécule de bromhydrate de caféine (bromhydrate de tribromocaféine) ou simplement 2 atomes (bromhydrate de bibromocaféine).

---

## TROISIÈME PARTIE

### CONCLUSIONS

---

1° L'action du brome sur la caféine, en présence de l'acide bromhydrique, conduit d'abord à la formation d'un dérivé d'addition, le *bromhydrate de tribromocaféine*,  $C^8H^{10}Az^4O^2$ ,  $HBr$ ,  $Br^3$ . Ce dérivé peut être obtenu : à l'état amorphe, si l'on fait agir le brome en solution aqueuse ; à l'état cristallisé, si on le fait agir en solution bromhydrique.

2° La dessiccation dans la cloche à potasse enlève au bromhydrate de tribromocaféine une seule molécule de brome. Le produit résultant est un composé nouveau contenant deux molécules de brome libre ou d'addition et que pour cette raison nous avons appelé *bromhydrate de bibromocaféine*  $C^8H^{10}Az^4O^2, HBr, Br^2$ .

3° Les dissolvants neutres agissent sur le bromhydrate de tribromo, aussi bien que sur le bromhydrate de bibromocaféine en leur enlevant plus ou moins régulièrement une partie de leur brome. C'est le cas de l'éther

acétique qui donne un composé intermédiaire contenant 42 à 48 % de brome total. Deux de ces dissolvants, l'éther de pétrole et l'acétone, ont une action plus profonde qui conduit à l'élimination totale du brome libre et laisse du bromhydrate de caféine.

4° En aucun cas, l'action du brome, en présence de l'acide bromhydrique, sur la caféine n'a provoqué la pénétration de l'élément halogène dans la molécule, c'est-à-dire formation de dérivés de substitution; le brome reste en dehors, ainsi que le prouve l'action à froid du nitrate d'argent, du protochlorure de mercure, de l'acide arsénieux et de l'iodure de potassium.

*Vu :*

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,  
CROLAS.

*Vu :*

Pr LE DOYEN,

L'Assesseur :

LACASSAGNE

*Vu et permis d'imprimer :*

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE,  
Président du Conseil de l'Université,  
G. COMPAYRÉ.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

- H. CAUSSE. — Sur les dérivés bromés de la morphine (*Bull. Soc. chim.* (3<sup>e</sup>) XIX, p. 707).
- A. PICTET. — Sur la constitution des alcaloïdes végétaux.
- SCHULTZEN. — *Zeitschrift für Chemie* **9**, 1867, 614.  
— *Bull. Soc. chim.* 1868, 241.
- E. FISCHER. — A. **215**, 262; **221**, 336.  
— B. **17**, 1776; **14**, 657, 1905; **15**, 29; **17**, 1785; **30**, 849, 559; **215**, 253; **221**, 336.  
— *Chemiker Zeitung*, **21**, 381.
- E. FISCHER et ASH. — B. **28**, 3435.
- MALY et ANDREASCH. — M. **3**, 92.
- RUNGE. — *Swigger's Journal für Chemie und Physik*, 31, 308.
- STENHOUSE. — A. **89**, 244; **45**, 366; **46**, 227.
- ODRY. — *Magazin für Pharmacie*, **19**, 49.
- MARTIUS. — A. **36**, 93.
- ATTFIELD. — *Pharmaceutical Journal* (2), **6**, 457.
- SCHMIDT. — A. **217**, 306.
- HERZIG et MEYER. — M. **15**, 643.
- ROCHLEDER. — J. **1850**, 435.  
— A. **50**, 231, **63**, 204; **69**, 120; **71**, 1.
- STRECKER. — A. **118**, 151.
- KOSSEL. — *Zeitschrift für physiologische Chemie*, **13**, 305.

GOMBERG. — *Bull. Soc. chim.* 173, 140. 3<sup>e</sup> série, **16**, 1896.

MALY et HINTEREGGER. — *Bull. Soc. chim.* **38**, 247.

— — — **16**, 1437.

— *Mon. f. Chem.* **3**, 85.

H. BOUILLET. — Thèse inaugurale, 1900.

J. GALIMARD. — Thèse inaugurale, 1900.

---

# TABLE DES MATIÈRES

---

## PREMIÈRE PARTIE

|                                       |        |
|---------------------------------------|--------|
| Introduction bibliographique. . . . . | § à 10 |
|---------------------------------------|--------|

## DEUXIÈME PARTIE

### **Bromhydrate de tribromocaféine et bromhydrate de bibromocaféine.**

#### § 1. — BROMHYDRATE DE TRIBROMOCAFÉINE AMORPHE

|                                        |    |
|----------------------------------------|----|
| <i>Préparation</i> . . . . .           | 11 |
| <i>Analyse</i> : Brome total . . . . . | 13 |
| Brome libre ou d'addition . . . . .    | 14 |
| Azote . . . . .                        | 21 |
| <i>Propriétés</i> . . . . .            | 22 |

#### § 2. BROMHYDRATE DE TRIBROMOCAFÉINE CRISTALLISÉ

|                                        |    |
|----------------------------------------|----|
| <i>Préparation</i> . . . . .           | 24 |
| <i>Analyse</i> : Brome total . . . . . | 25 |
| Brome libre ou d'addition . . . . .    | 26 |
| Azote . . . . .                        | 29 |

#### § 3 — BROMHYDRATE DE BIBROMOCAFÉINE

|                                        |    |
|----------------------------------------|----|
| <i>Préparation</i> . . . . .           | 30 |
| <i>Analyse</i> : Brome total . . . . . | 31 |
| Brome libre ou d'addition . . . . .    | 31 |
| Azote . . . . .                        | 32 |

§ 4. — TRANSFORMATION DE BROMHYDRATE DE BIBROMOCAFÉINE  
EN BROMHYDRATE DE CAFÉINE

|                                       |          |
|---------------------------------------|----------|
| Action de l'éther de pétrole. . . . . | 32       |
| Action de l'acétone . . . . .         | 36       |
| Analyse : Brome total. . . . .        | 35 et 37 |
| Azote . . . . .                       | 36 et 37 |

TROISIÈME PARTIE

|                        |    |
|------------------------|----|
| Conclusions. . . . .   | 39 |
| Bibliographie. . . . . | 41 |



